中國醫藥學院研究年報
China Medical College
Annual Bulletin
Vol. 15 (1989)

知柏八味丸治療第II型糖尿病之臨床評估

謝明村* 陳和昌　吳戊琳　黃維三
中國醫藥學院 中國醫學研究所
*中國醫藥學院 中國藥學研究所

緒　言

近幾十年來，由於醫藥及公共衛生的進步，許多傳染病逐漸減少；但是各種慢性疾病：如高血壓、心臟血管疾病、惡性腫瘤及糖尿病等，反而有增加之趨勢。據估計全世界糖尿病患者已超過二億人，[1]，數目龐大，對人類生命危害至鉅。

現代醫學使用胰島素(insulin)治療胰島素依賴型糖尿病(IDDM Type I)，高滲透壓高血糖非酮酸性昏迷(HHNK)及酮酸性昏迷(DKA)等急性併發症有顯著功效，大大地減少了死亡率[2][3]；同時對第Ⅱ型(Type Ⅱ)糖尿病末期及有嚴重併發症者亦有所幫助。最近尚有研究使用人工胰臟[4]，或胰島細胞移植之內生胰島素方法[5][6][7]，由於會增加其他併發症[8][3][9]，或在體內產生排斥等缺點[10]，所以尚止於實驗階段。

胰島素之使用對非胰島素缺乏之第Ⅱ型(Type Ⅱ)糖尿病非其適應症。對此第Ⅱ型糖尿病有口服降血糖劑(oral hypoglycemic agent)可以使用，但由於副作用很大，諸如造成低血糖、肝腎損傷及增加各種潛在性疾病的惡化等[11]，而限制了其使用範圍。

胰島素或口服降血糖劑的應用雖然對糖尿病血糖的控制有顯著效果，但慢性併發症的發生反有逐年增加之趨勢[2][3]。以我國為例，在民國六十三年糖尿病占全國死亡原因的第十五位[12]，尚在十大死亡原因之外。然到民國七十六年竟升到第五位，其上升速度可謂驚人。因此不斷研究，開發新藥，尋求一安全又理想的治療方法實為當務之急。

糖尿病在我國醫學屬於"消渴"、"消癉"等範疇，其記述最早見於內經素問[13]，如「二陽結謂之消」。而漢・張仲景：金匱要略載[14]「男子消渴，小便反多，以飲一斗，小便一斗，腎氣丸主之」，則為治療糖尿病最早方劑。而知柏八味丸直到明・張介賓：景岳全書中才出現(當時稱為滋陰八味丸)，其總治「陰虛火盛，下焦濕熱等證」[15]，故當時亦用以治「下消證，小便淋濁如膏兼熱病有火者」[16]。至明・秦景明：症因脈治[17]謂「積熱三消之治，若腎之相火下流，而成下消」，再次強調用於治療糖尿病。

本實驗使用知柏八味丸作爲研究糖尿病，除了由於台灣地處亞熱帶，糖尿病初期大多屬於"陰虛火旺"型外[18]，本方亦經由中國醫藥學院中國藥學研究所對streptozotocin誘發實驗性高血糖老鼠之降血糖的研究，證實具有降血糖作用，而其降血糖之作用機理可能與增加葡萄糖利用能力及促進肝糖合成有關[19]，上述動物實驗爲本研究之基礎，以爲臨床研究之依據。

由於第Ⅰ型（胰島素依賴型）糖尿病爲胰臟內分泌衰竭、胰臟蘭氏小島變性（Degeneration)，只宜由外界補充不足之胰島素來治療。而第Ⅱ型（非胰島素依賴型）糖尿病，並非胰島素缺乏，而是由於組織對胰島素的敏感度缺乏以及蘭氏小島 β 細胞對葡萄糖敏感度有缺陷[20]，因此可經由服用口服降血糖劑來治療。因此本實驗選取研究的對象限定爲第Ⅱ型糖尿病。

本論文研究將患者依中醫辨證論治法分型，除了在臨床上進一步了解其對人類降血糖的能力及對中醫分型之適用性，以尋求理想的治療糖尿病之中醫方劑外，同時也將中醫學說與現代醫學相結合，以造福人群，促進中西一元化。

實驗之部

實驗材料

知柏八味丸之來源及製備：

本實驗所用之知柏八味丸（簡稱P-W）粉劑，由中國醫藥學院中國藥學研究所研製及提供。首先鑒定藥物之基源，採用以下藥材：

熟地黃　Rehmannia glutinosa(Gaertner) Liboschitz (Scrophulariaceae)
山茱萸　Cornus officinalic Siebold et Zuccarini (Cornaceae)
山　藥　Dioscorea doryophora Hance (Dioscoreaceae)
牡丹皮　Paeonia suffruticosa Andrews (Ranunculaceae)
澤　瀉　Alisma orientale Samuelsson (Alismataceae)
茯　苓　Poria cocos (Schw) Wolf (Polyporaceae)
知　母　Anemarrhena asphodeloides Bunge (Liliaceae)
黃　柏　Phellodendron Wilsonii Hay. et Kanehira (Rutaceae)

將地黃、山茱萸、山藥、牡丹皮、澤瀉、茯苓、知母、黃柏、以8：4：4：3：3：3：2：2之比例混合後，磨成粗粉，用五倍量之95%酒精作溶媒，在80℃水浴上加熱，分次萃取連續四次，收集全部萃取液以真空減壓濃縮成膏狀後，經烘箱乾燥，所得即爲酒精抽取物。另以同樣比例之藥材打成細粉作爲賦形劑，與酒精抽取物以3：1之重量比混合，再次打成細粉，過八十號篩，成爲本實驗所使用之藥物。

另以維生素乙與ulcerin（胃乳片）做成顏色，味道相似之粉劑，做爲安慰劑(placebo)（簡寫爲PL.），作實驗對照用。

研究對象及方法

㈠患者篩選：

我們在中國醫藥學院北港附設醫院糖尿病中心之門診患者中篩選符合下列條件之糖尿病患者：

(1)血糖：飯後2小時血漿糖介於150～300mg/dl之間。

(2)分類：非胰島素依賴型（NIDDM）患者。

(3)病程長短：不考慮。

(4)有無併發症：無明顯併發症。

(5)年齡：30～65歲之間。

(6)性別：男女性不拘。

(7)肥胖標準(12)：

依據BMI（Body mass index）公式計算，肥胖條件：

男性：體重(kg)÷身高(m)^2 大於27

女性：體重(kg)÷身高(m)^2 大於25

㈡檢驗測定方法：

(1)血糖：使用西德MERCK System試劑，以Gluc-DH method測量血漿糖（plasma glucose）。

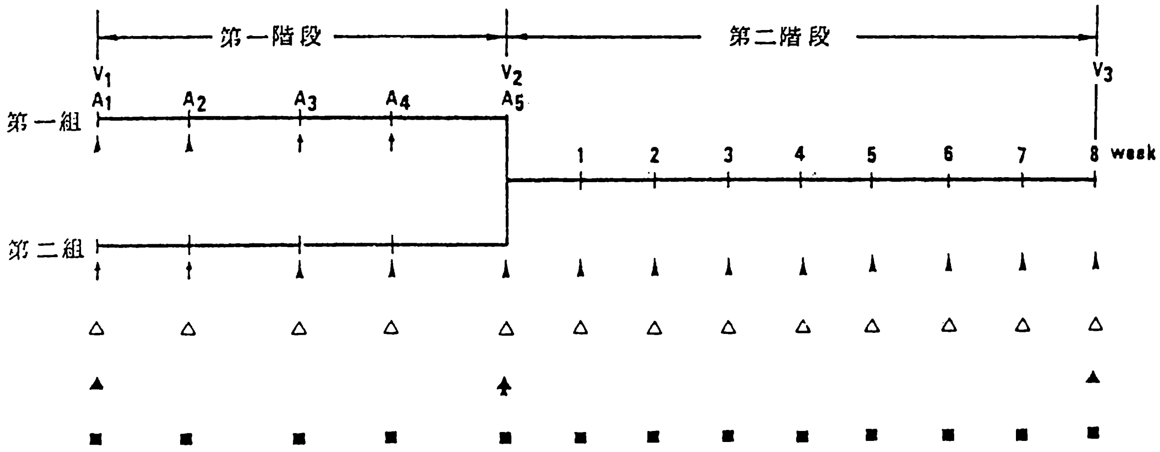
(2)糖化血色素（HbA_{1c}）：使用美國BIO-RAD廠牌試劑，以Column Test法，定量測定全血中HbA_{1c}百分比。

㈢統計學分析：

本實驗所有結果之數據，均以Paired Student's t-test 方法分析其間差異之顯著性。P值大於0.05時，則認爲差異無統計學意義。

㈣研究進行程序：

本實驗分爲二大階段，第一階段以隨機抽樣方式（Random sampling method）將患者分成二組，每組均採交叉試驗(cross-over method) 方式進行研究，第一組先服知柏八味丸一星期，再服安慰劑一星期，第二組先服安慰劑一星期，再服知柏八味丸一星期。第二階段爲將第一階段之療效明顯者，再續服知柏八味丸兩個月，以觀察長期血糖控制效果。研究進行程序如下圖所示：



V1第一階段開始　V2第一階段結；第二階段開始　V3第二階段結束

A1治療前　A2治療第三天　A3治療第七天　A4治療第十天　A5治療第十四天

▲口服知柏八味丸　▲測HbA1c、生化檢查（電解質、肝、腎功能、TG、cholesterol)

↑口服安慰劑　✦生化檢查（電解質、肝、腎功能）　△測血糖　■量血壓

第一階段：

(1)所有患者，在實驗開始前均先測血糖、糖化血色素（HbA1c）、電解質、肝、腎功能、三酸甘油脂(Triglyceride) 及膽固醇(cholesterol)等。

(2)第一組先給予口服知柏八味丸一星期，每日三次，一次2公克，飲後半小時服用，每三～四天測飯後2小時血糖一次。第二星期給予安慰劑，服用法同知柏八味丸，同樣每三～四天測一次血糖。

(3)第二組先給予口服安慰劑，再給予知柏八味丸，方法同第一組。

(4)依照糖尿病中心病歷，完成各項檢查。

(5)第二星期結束後，測電解質、肝、腎功能。

第二階段：

(1)將第一階段研究所顯示出療效明顯者（血糖值下降＞15％），再給予知柏八味丸二個月，以評估其長期血糖控制情況，其間每星期測血糖一次，二個月後測糖化血色素、電解質、肝腎功能、三酸甘油脂及膽固醇。

(2)依照糖尿病中心病歷，每星期完成各項檢查。

(3)整個實驗過程，每次均測量血壓。

實驗結果

I、病例基本資料分析：

本項研究自民國七十六年六月至七十七年二月，共篩選54例糖尿病患者進行研究追踪，其中12例無法評估（3例中斷研究，7例不合作，2例副作用：嚴重腹泄），故實際評估人

數42例，均爲門診患者，男性23例，女性19例，年齡最小35歲，最大66歲，平均年齡55.6歲。病程最短爲2個月，最長爲6年，其中少於一年者有12例，平均病程3.8年。飯後2小時血糖值介於154～300mg/dl之間。治療前都曾使用過口服降血糖劑（OHA）治療，但均控制不好。

患者之中醫分型如下圖1所示：陰虛型4例、火旺型7例、陰虛火旺型11例、氣虛型4例、陽虛型5例、氣虛陽虛型5例、陰陽兩虛型2例、氣虛火旺型2例、氣陰兩虛型1例、氣虛血瘀型1例。其中陰虛、火旺及陰虛火旺三者歸爲同一類型，共有22例。

西醫分型以非肥胖型（Ⅱa）24例、肥胖型（Ⅱb）18例。如圖2。

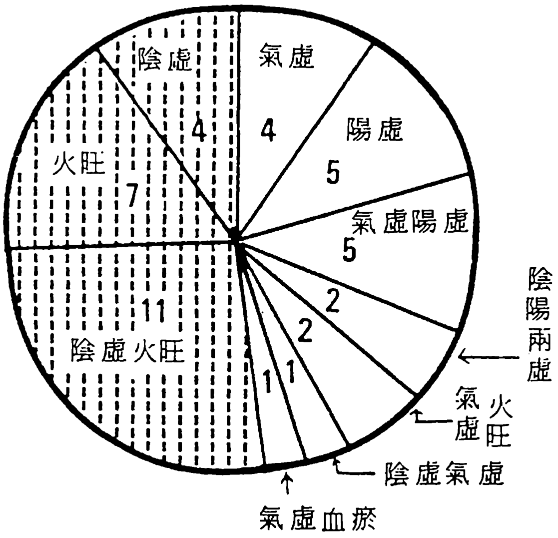


圖1：病例之中醫辨證分型人數

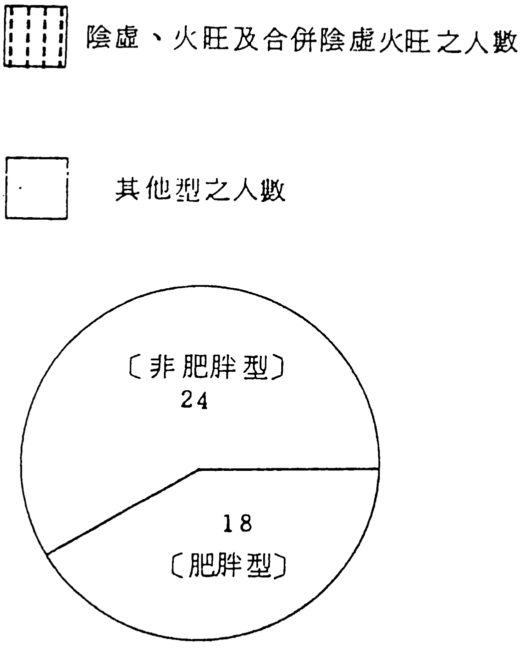


圖2：病例西醫第二型分類人數

Ⅱ、第一階段：知柏八味丸對血糖的短期效應

(一)第一組：有22例，服用知柏八味丸一週後，血糖由239.909±47.539mg/dl降爲223.955±65.429mg/dl（P＞0.05）。服用安慰劑一週後，血糖值平均回升到263.091±61.152mg/dl（平均值±標準偏差）超過原來治療前之血糖值，如Table 4。其中選擇療效明顯者（個別血糖值下降15%以上），作爲第二階段之研究對象共有9例，如Table7、圖4。

表 4 ：第一組知柏八味丸對血糖之短期效應

病例	年齡	性別	血糖值					個別血糖下降百分比	明顯療效	分型	
			治療前	給予P-W		給予安慰劑				西醫	中醫
			A_1	A_2	A_3	A_4	A_5				
1	54	女	192	215	275	233	269		×	IIb	氣虛火旺
2	49	女	163	182	204	217	260		×	IIa	氣虛
3	53	男	190	173	108	156	162	43.16 %	○	IIa	火旺
4	53	女	287	302	315	311	340		×	IIa	氣虛陽虛
5	50	女	284	239	214	228	267	24.65 %	○	IIb	氣虛
6	65	男	177	184	209	225	214		×	IIb	陰陽兩虛
7	56	男	300	123	164	235	216	45.33 %	○	IIa	陰虛火旺
8	60	男	210	170	205	180	213	2.38 %	×	IIa	陽虛
9	38	男	245	242	222	254	251	9.39 %	×	IIa	陽虛
10	61	男	282	241	200	290	393	29.08 %	○	IIb	陰陽兩虛
11	63	男	265	315	298	304	341		×	IIa	陽虛
12	64	女	296	306	311	307	295		×	IIa	氣虛陽虛
13	60	男	177	179	184	189	201		×	IIa	氣虛
14	53	女	207	170	157	178	203	24.15 %	○	IIb	火旺
15	51	男	183	160	132	174	190	27.87 %	○	IIa	火旺
16	60	女	292	305	314	301	296		×	IIb	氣虛血瘀
17	55	女	251	262	254	231	247		×	IIb	陰虛
18	64	女	200	148	134	178	198	33.0 %	○	IIb	陰虛
19	62	男	279	234	208	240	265	25.45 %	○	IIb	陰虛
20	56	男	227	450	318	331	360		×	IIa	火旺
21	56	男	286	232	200	279	308	30.06 %	○	IIa	陰虛火旺
22	61	女	285	265	301	293	299		×	IIb	火旺
平均值			239.909	231.682	223.955	242.455	263.091			*	○：表有明顯療效
標準偏差			47.539	74.172	65.429	52.949	61.152				×：表無明顯療效及惡化
T值			0.562		1.25						
P值			＞0.05		＞0.05						

(二)第二組：有20例，第一週服用安慰劑後血糖平均升到244.6±46.40mg/dl，比治療前還高；第二週服用知柏八味丸，血糖平均值降到213.05±55.925mg/dl（平均值±標準偏差）（P＞0.05），如表5。其中選擇療效明顯者（個別血糖值下降15%以上），作爲第二階段之研究對象，共有11例，如表8、圖5

表5：第二組知柏八味丸對血糖之短期效應

病例	年齡	性別	血糖值 治療前 A_1	給予安慰劑 A_2	給予安慰劑 A_3	給予P-W A_4	給予P-W A_5	個別血糖下降百分比	明顯療效	分型 西醫	分型 中醫
1	47	男	236	245	230	208	180	23.73%	○	Ⅱa	火旺
2	66	女	284	310	305	294	310		×	Ⅱa	陰虛火旺
3	52	男	300	310	287	244	240	20.0%	○	Ⅱb	氣虛陽虛
4	61	女	267	254	278	243	281		×	Ⅱa	陰虛火旺
5	44	女	276	301	297	315	323		×	Ⅱb	氣虛火旺
6	35	男	201	250	269	230	178	11.44%	×	Ⅱa	陰虛火旺
7	43	男	195	221	180	152	157	19.49%	○	Ⅱa	陰虛火旺
8	60	女	184	192	187	199	214		×	Ⅱb	陰虛
9	52	女	262	251	270	225	202	22.90%	○	Ⅱa	陰虛氣虛
10	57	女	154	160	184	203	250		×	Ⅱb	陰虛火旺
11	60	男	246	282	269	223	197	19.92%	○	Ⅱa	陰虛火旺
12	52	女	170	193	184	182	210		×	Ⅱb	陽虛
13	57	女	220	211	213	146	129	41.36%	○	Ⅱa	火旺
14	52	男	218	220	203	180	162	25.69%	○	Ⅱa	陰虛火旺
15	61	女	197	183	192	184	165	16.24%	○	Ⅱa	陰虛火旺
16	53	男	295	280	301	285	310		×	Ⅱb	陽虛
17	58	男	265	225	249	206	190	28.30%	○	Ⅱa	陰虛火旺
18	63	男	241	271	305	265	203	15.8%	○	Ⅱb	氣虛陽虛
19	60	女	174	190	210	181	162	6.9%	×	Ⅱb	氣虛陽虛
20	59	男	245	251	279	230	184	24.9%	○	Ⅱb	氣虛
平均值			231.5	240	244.6	219.75	212.35		*	○：表有明顯療效	
標準偏差			43.767	44.068	46.40	45.375	55.961			×：表無明顯療效及惡化	
T值						1.536	1.745				
P值						>0.05	>0.05				

表 6 ：第一階段兩組血糖值變動比較

門診次數 / 組別	A_1	A_2	A_3	A_4	A_5
第一組	239.909±47.539	231.682±74.172	223.955±65.429	242.455±52.949	263.091±61.152
第二組	231.5±43.767	240±44.068	244.6±46.40	219.75±45.375	212.35±55.961

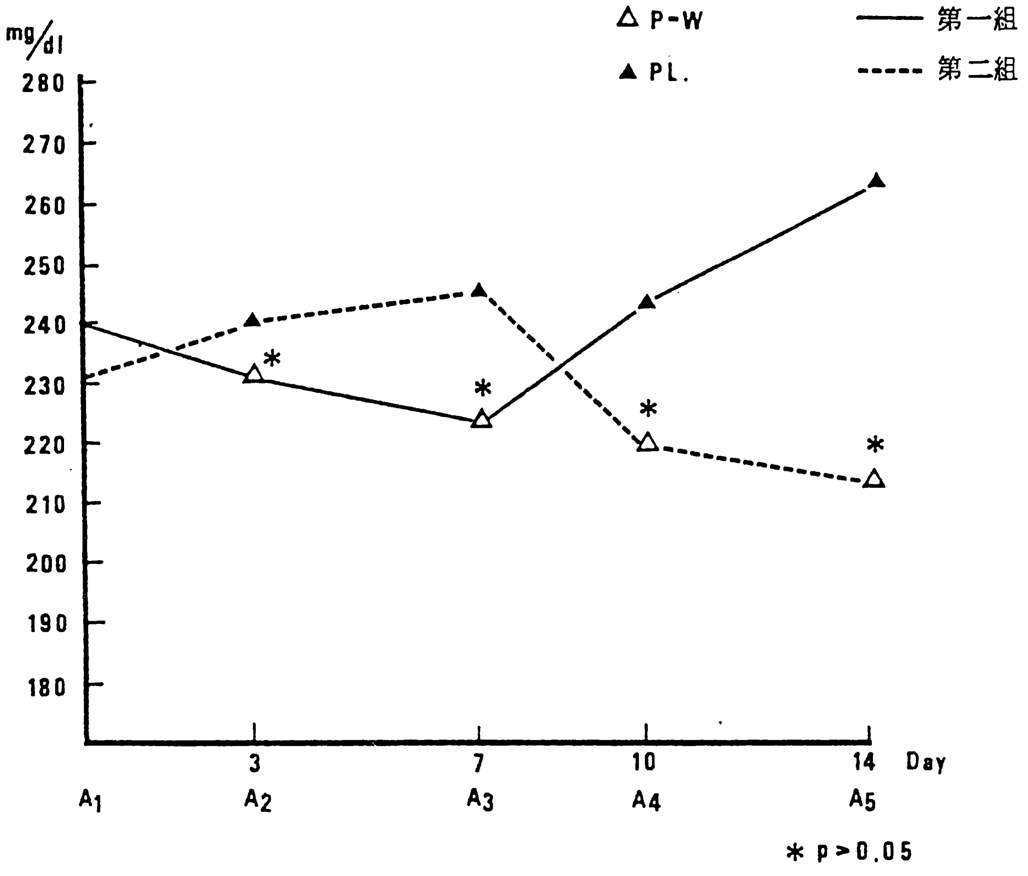
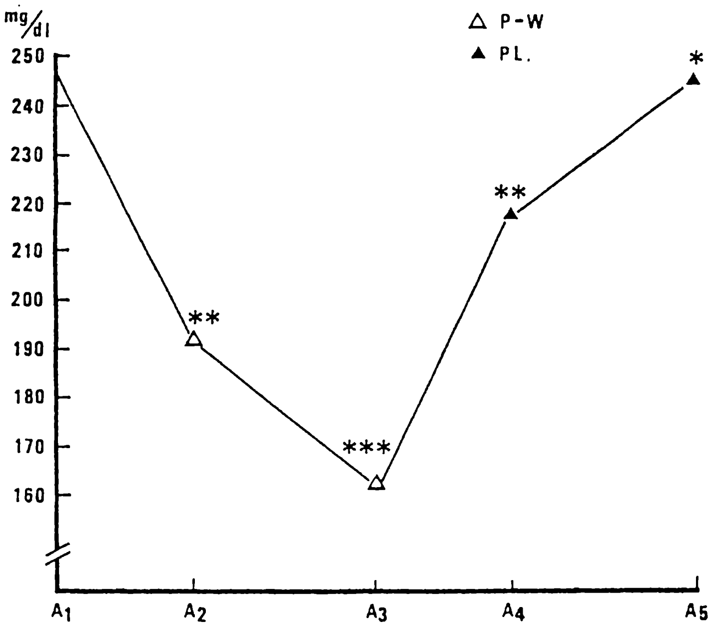


圖 3 ：第一階段兩組血糖值變動情形

表 7 ：第一階段第一組 9 例療效明顯者血糖值：

病例	血糖值				
	治療前	給予知柏八味丸		給予安慰劑	
	A_1	A_2	A_3	A_4	A_5
1	190	173	108	156	162
2	284	239	214	228	267
3	300	123	104	235	210
4	282	241	200	290	393
5	207	170	157	178	203
6	183	160	132	174	190
7	200	148	134	178	198
8	279	234	208	240	265
9	286	232	200	279	308
平均值	245.667	191.111	161.889	217.55	244.00
標準偏差	48.844	45.460	44.296	48.420	72.336
T		3.443	5.712	3.57	0.095
P		< 0.01	< 0.001	< 0.01	> 0.05



* P > 0.05　**P < 0.01　***P < 0.001

圖 4 ：第一階段第一組 9 例療效明顯者血糖變動情形

表 8 ：第一階段第二組11例療效明顯者血糖值：

血糖值 / 病例	治療前	給予安慰劑		給予知柏八味丸	
	A1	A2	A3	A4	A5
1	236	245	230	208	180
2	300	310	287	244	240
3	197	183	192	184	165
4	195	221	180	152	157
5	262	251	270	205	202
6	246	282	269	223	197
7	220	211	213	146	129
8	218	220	203	180	162
9	265	225	249	206	190
10	241	271	305	265	203
11	245	251	279	210	184
平均值	238.636	242.727	243.364	202.091	182.636
標準偏差	30.862	35.897	42.136	35.697	29.361
T 值				4.509	10.877
P 值				<0.005	<0.001

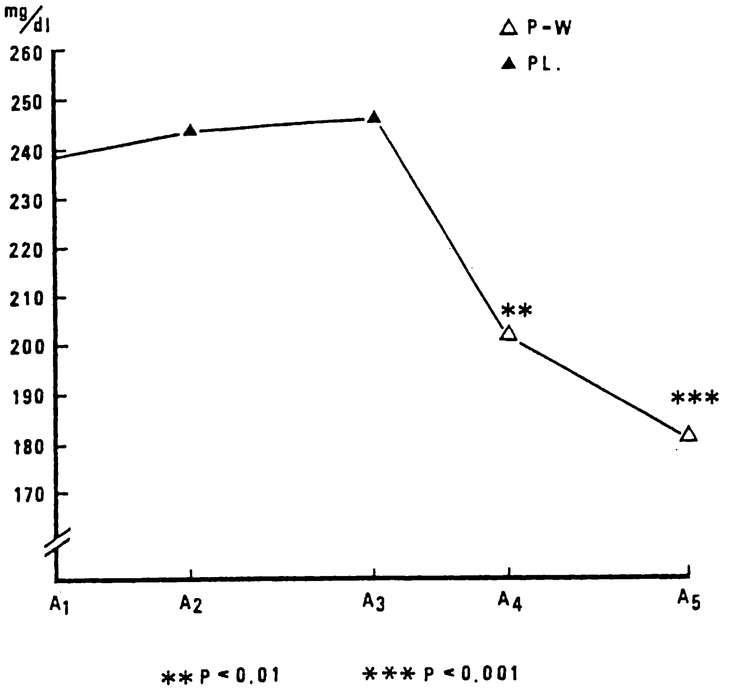


圖 5 ：第一階段第二組11例療效明顯者血糖變動情形

由此20例療效明顯者之血糖值變化情形可知在口服知柏八味丸第三天即可使血糖平均下降19.4％，可見知柏八味丸對血糖有高度敏感性。

而其平均血糖值：第一組之九例由245.667±48.844mg/dl下降至191.111±45.460mg/dl(P＜0.001)。第二組之11例由238.636±30.862mg/dl下降至182.636±29.361mg/dl（P＜0.001）。

㈢病人療效明顯者之分型及療效率

42例中療效明顯者（血糖值下降超過15％以上）有20例，佔總療效率47.6％。有4例不明顯（血糖值下降介於1～15％之間）。有18例惡化（血糖值不降反升）。

以中醫辨證論治法之六大辨證標準，將患者作臨床分型；而西醫分類則分爲非肥胖型及肥胖型兩類。在20位有效者中，以陰虛、火旺及陰虛合併火旺者占了14位，占有效人數的70％(14/20)，更占此型總人數的63.6％(14/22)，而氣虛、陽虛及氣虛合併陽虛者有4位，占有效人數的20％(4/20)，也僅占此型總療效率的28.6％(4/14)，其他型則人數太少，無法評估。

至於非肥胖型（Ⅱa）及肥胖型（Ⅱb），其療效率分別爲50％（12/24)及44.4％(8/18)，無統計學上的差別。

依據西醫分類及中醫分型，其療效情形如下表9及圖6。

表9：

	類型	人數	療效明顯人數	療效率
西醫	Type Ⅱa (Non-obese)	24	12	47.6％
	Type Ⅱb (obese)	18	8	
中醫	陰虛	4	2	47.6％
	火旺	7	5	
	陰虛火旺	11	7	
	氣虛	4	2	
	陽虛	5	0	
	氣虛陽虛	5	2	
	陰陽兩虛	2	1	
	陰虛氣虛	1	1	
	氣虛血瘀	1	0	
	氣虛火旺	2	0	

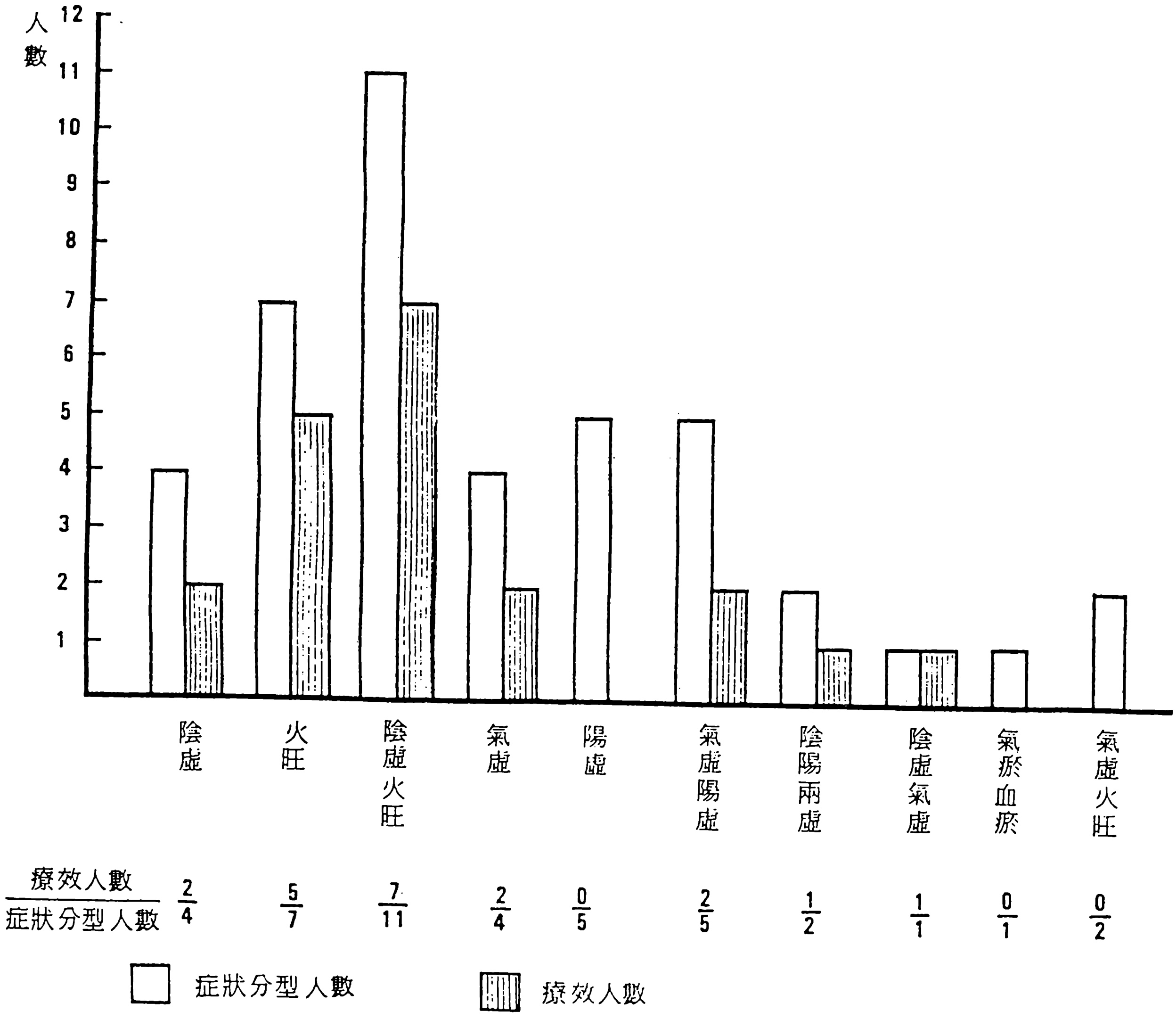


圖 6 ：各型療效明顯者人數比例

Ⅲ、知柏八味丸對症狀的影響：

(一)42例患者服用知柏八味丸後，症狀改善者，如圖 7 所示：

服用知柏八味丸一週後，症狀即有明顯改善，其中以火旺之症候改善最爲明顯：如口苦、口臭改善了56.3％(18/32）、口渴多飲72.7％(8/11)、舌乾少津61.5％(16/26)、便秘70.6％(12/17)、消穀善飢72.7％(8/11)、溺赤57.1％(4/7)、牙宣出血66.7％(2/3)、口舌生瘡50％(1/2)、脘痛如灼50％(3/6)，其次爲陰虛之腰背酸痛26.1％(6/23)。

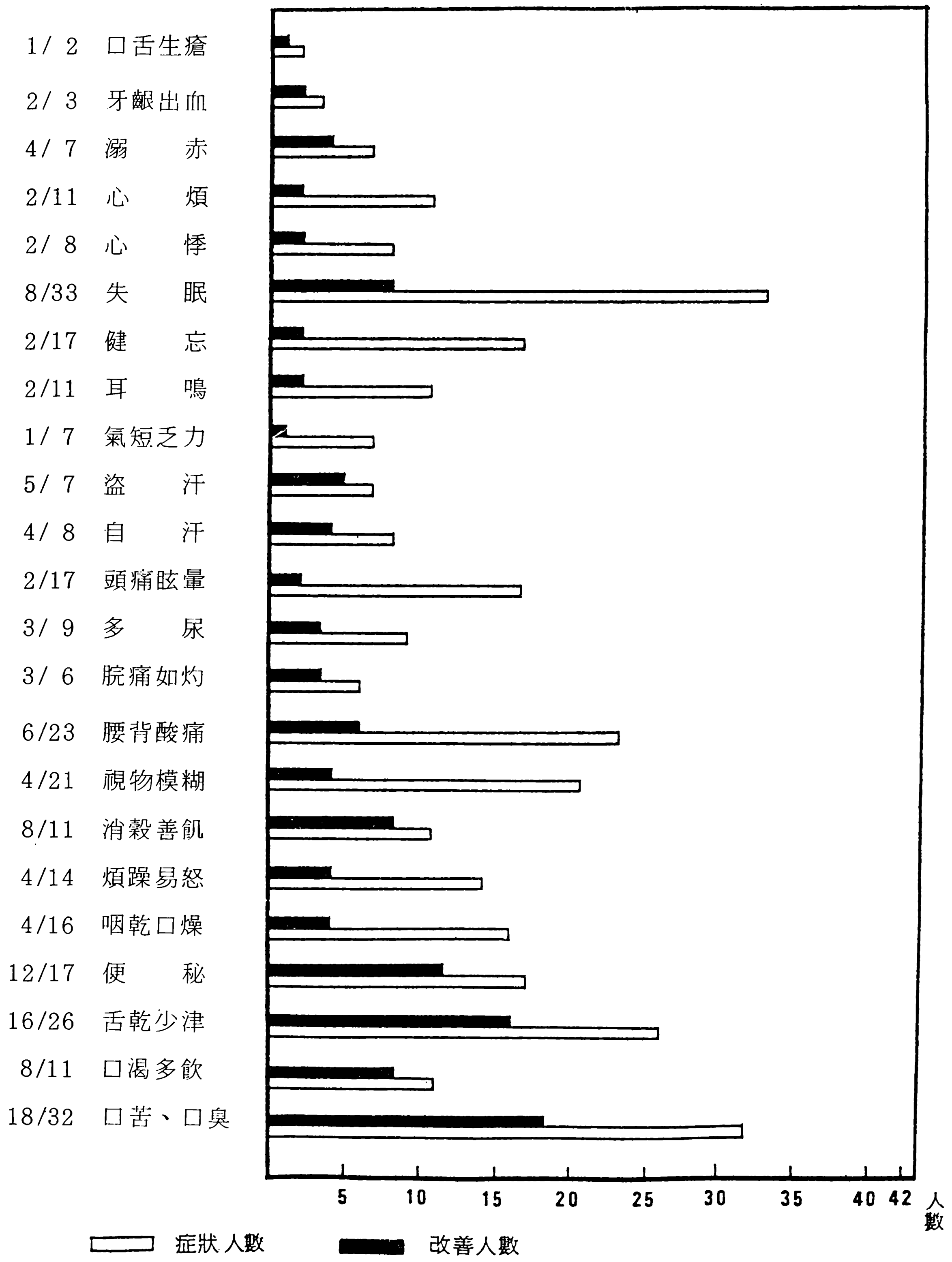


圖 7 ：知柏八味丸臨床症狀改善比例

㈡知柏八味丸之副作用

知柏八味丸於飯前服用，導致腹痛者有 9 例，泄瀉者有 3 例。改於飯後半小時服用，而減少了些副作用，但仍有 2 例持續泄瀉而終止服用。

Ⅳ、第二階段：知柏八味丸之長程作用

選取在第一階段血糖下降明顯者（血糖值下降＞15%)有20例，再口服知柏八味丸 2 個月，以評估其長期血糖控制情形。

結果顯示飯後兩小時血糖在第一週即快速下降，由開始的241.8±38.970下降至179.55±35.366。第二週血糖再明顯降至153.4±36.106。以後六週的血糖均穩定維持在140～150之間(P＜0.001)如表10及圖8。糖化血色素值（HbA1c）由12.855±0.611降至9.06±1.051%(P＜0.001)如表11及圖9，由此可見知柏八味丸對長期血糖之控制顯著而且穩定。

其中HbA1c有四例偏高，顯示其血糖控制不好，此 4 例中氣虛陽虛型占了 2 例（2/2）其HbA1c分別爲11.5%及10.8%，氣虛型有 1 例(1/2)，其HbA1c爲10.1%，陰虛火旺型有 1 例(1/14)，其HbA1c爲10.1%，由此可見知柏八味丸對氣虛陽虛型之血糖控制效果還是較差。

表10：知柏八味丸對血糖長程作用之血糖值：

病例	血糖								
	治療前	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th(week)
1	190	133	121	127	102	85	87	101	89
2	284	209	221	209	229	181	194	121	91
3	300	148	98	138	116	142	114	129	102
4	282	250	128	140	110	90	135	160	151
5	207	168	115	136	167	134	141	160	134
6	183	170	168	140	155	164	172	163	158
7	200	169	144	122	130	114	127	135	124
8	279	163	154	132	157	153	144	151	160
9	286	225	122	142	104	151	170	163	147
10	236	169	144	162	151	174	165	155	151
11	300	238	196	140	164	170	172	156	167
12	197	150	109	98	99	109	114	123	142
13	195	162	169	128	120	135	141	137	126
14	262	215	159	150	145	185	148	164	143
15	246	172	184	181	167	171	174	190	183
16	220	118	106	117	129	116	97	101	107
17	218	145	150	130	124	131	140	137	121
18	265	187	175	178	181	165	173	170	182
19	241	210	207	182	177	185	190	174	172
20	245	190	198	170	174	162	181	184	179
平均值	241.8	179.55	153.4	146.1	145.05	145.85	148.95	148.7	141.45
標準偏差	38.970	35.366	36.106	26.663	33.313	30.713	30.435	24.995	29.251
T 值		8.486	8.355	11.725	9.875	11.065	10.492	10.401	10.220
P 值		＜0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001

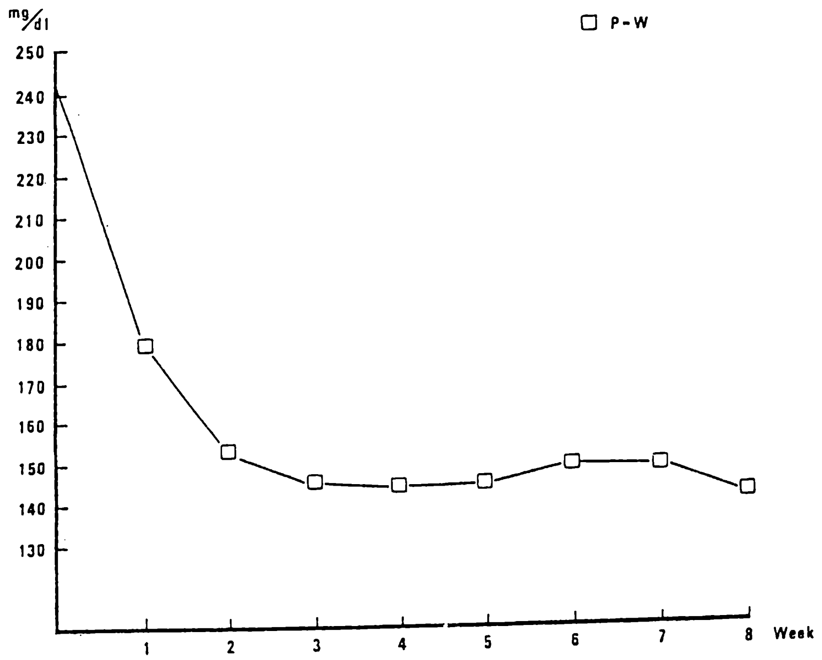


圖 8 ：第二階段知柏八味丸長程作用之血糖變動情形

表11：第二階段20例HbA1c治療前與治療後（兩個月後）之比較

病例	糖化血色素（HbA1c）		中醫分型
	V_1 (%)	V_3 (%)	
1	11.5	7.6	火旺
2	12.7	10.1	氣虛
3	13.2	8.1	陰虛火旺
4	13.1	9.2	陰陽兩虛
5	13.7	8.3	火旺
6	13.3	9.8	火旺
7	12.1	8.7	陰虛
8	13.0	8.7	陰虛
9	13.2	10.1	陰虛火旺
10	13.5	9.5	火旺
11	14.1	11.5	氣虛陽虛
12	12.2	8.2	陰虛火旺
13	12.0	9.1	陰虛火旺
14	12.7	8.7	陰虛氣虛
15	12.8	9.0	陰虛火旺
16	12.5	7.1	火旺
17	12.6	8.7	陰虛火旺
18	13.0	8.6	陰虛火旺
19	13.1	10.8	氣虛陽虛
20	12.8	9.4	氣虛
平　值	12.855	9.06	
標準偏差	0.611	1.051	
T　值	19.489		
P　值	< 0.001		

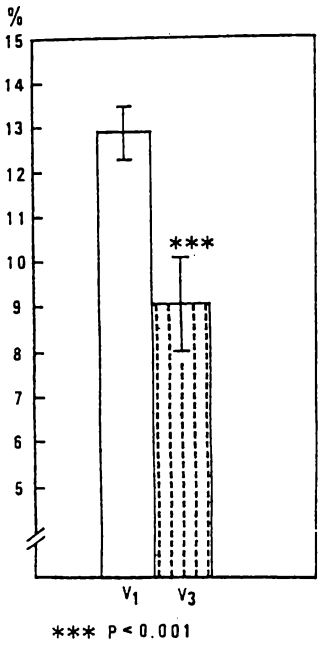


圖 9 ：20例HbA1c改善情形

V、服用知柏八味丸對生化、血壓之影響：

(一)第一階段：

服用知柏八味丸兩個星期後測肝功能、腎功能、電解質以及每次門診均量血壓，結果均無影響。如表12及表13。

表12：第一組

病例	血壓		電解質		肝功能		腎功能	
	V_1	V_2	V_1	V_2	V_1	V_2	V_1	V_2
1	N	N	N	N	N	N	N	N
2	N	N	N	N	N	N	N	N
3	N	N	N	N	N	N	N	N
4	N	N	N	N	N	N	N	N
5	N	N	N	N	N	N	N	N
6	N	N	K↓	N	N	N	N	N
7	N	N	N	N	N	N	N	N
8	N	N	N	N	N	N	N	N
9	150/90	140/90	N	N	N	N	N	N
10	N	N	N	N	N	N	N	N
11	N	N	N	N	N	N	N	N
12	N	N	N	N	N	N	N	N
13	N	N	N	N	N	N	N	N
14	N	N	N	N	N	N	N	N
15	N	N	N	N	N	N	N	N
16	N	N	N	N	N	N	N	N
17	150/80	150/70	N	N	N	N	N	N
18	N	N	N	N	N	N	N	N
19	N	N	N	N	N	N	N	N
20	150/90	140/80	N	N	N	N	N	N
21	N	N	N	N	N	N	N	N
22	N	N	N	N	N	N	N	N

N：正常

K↓：血鉀降低

V_1、V_2：門診次數

表13：第二組

病例	血壓		電解質		肝功能		腎功能	
	V_1	V_2	V_1	V_2	V_1	V_2	V_1	V_2
1	N	N	N	N	N	N	N	N
2	N	N	N	N	N	N	N	N
3	N	N	N	N	N	N	N	N
4	N	N	N	N	N	N	N	N
5	N	N	N	N	N	N	N	N
6	N	N	K↓	N	N	N	N	N
7	N	N	N	N	N	N	N	N
8	N	N	N	N	N	N	N	N
9	N	N	N	N	N	N	N	N
10	N	N	N	N	N	N	N	N
11	N	N	N	N	N	N	N	N
12	N	N	N	N	N	N	N	N
13	N	N	N	N	N	N	N	N
14	N	N	N	N	N	N	N	N
15	N	N	N	N	N	N	N	N
16	N	N	N	N	N	N	N	N
17	N	N	N	N	N	N	N	N
18	N	N	N	N	N	N	N	N
19	N	N	N	N	N	N	N	N
20	N	N	N	N	N	N	N	N

N：正常

(二)第二階段

20位患者的長期治療觀察，其對血壓、電解質、肝、腎功能及三酸甘油脂均無影響，對高膽固醇有中度下降作用（P<0.01）。如表14，表15及圖10。

表14：

病例	血壓		電解質		肝功能		腎功能		三酸甘油脂		膽固醇	
	V_1	V_3	V_1	V_3	V_1	V_3	V_1	V_3	V_1	V_3	V_1	V_3
1	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
2	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	298	257
3	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	255	222
4	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	353	332
5	N	N	N	N	N	N	N	N	254	263	300	283
6	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
7	150/80	120/80	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
8	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
9	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
10	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
11	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	335	274
12	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
13	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
14	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	285	204
15	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
16	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
17	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
18	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
19	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
20	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

N：正常值

三酸甘油脂：正常值<210

膽固醇：正常值115～275

表15： 6 例治療前與治療後（ 2 個月後）之膽固醇變動情形

病例	膽固醇	
	V	V_3
2	298	257
3	255	222
4	353	332
5	300	283
11	335	274
14	285	204
平均值	304.33	262
標準偏差	35.144	45.769
T 值	4.213	
P 值	$0.005 < P < 0.01$	

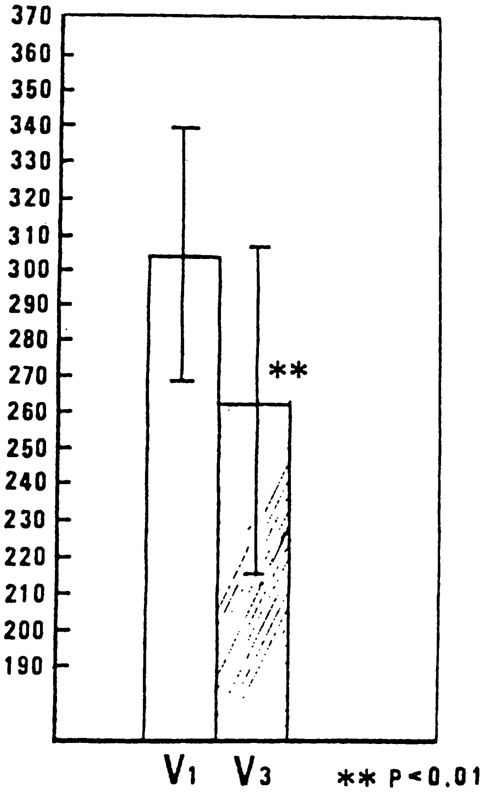


圖10： 6 例治療前與治療後（ 2 個月後）膽固醇改善情形

討 論

糖尿病是一種常見的內分泌疾病，主要的臨床表現是多飲、多食、多尿等“三多”症狀及血糖增高。其死亡率在民國六十三年每十萬人4.81人，占全國死亡原因的第十五位，到了民國六十九年增為每十萬人7.91人，占第十一位，民國七十二年時更增加到每十萬人12.63人，占第八位[12]，進入十大死亡原因之內，民國七十五年升到第七位[21]，至民國七十六年更跳升到第五位，其死亡率節節升高，而其患病人數亦不斷增加，可歸類為以下幾種原因(1)體型自趨肥胖(2)人口老化(3)熱量攝取的增加(4)生活環境都市化(5)日常運動量減少[12]。而其引致的三大併發症更在死亡原因中扮演著極重要的角色。

糖尿病在中醫學屬於“消渴”、“消癉”等範疇，素問・奇病論及靈樞・五變篇中提出其發病原因為肥胖而喜食甘甜及盛怒鬱積，而金匱要略更明確指出“三多”為糖尿病的特點，如“消穀（多食）”、“以飲一斗，小便一斗（多飲、多尿）”。唐・王燾：外台秘要[22]引古今錄驗說「渴而飲水多，小便數，有脂似麩片甜者，皆是消渴病也」。最早記載糖尿病尿甜的特徵，比西方Thomas Willims於1674年發現糖尿病尿甜早了近乎一千年[23]。明・戴元禮：證治要訣更提到以小便尿甜來判斷疾病的輕重，曰：「三消久而小便不臭反甜，氣在溺桶中滾湧，其病為重，更有浮在溺面如豬脂，濺在桶邊如檐燭淚，此精不禁，眞元竭矣」[24]。

知柏八味丸在張介賓創方時，總治「陰虛火盛，下焦濕熱等證」，如「下消證，小便淋濁如膏兼熱而有火者」[16]可用之。秦景明：症因脈治亦載用於糖尿病下消之治，謂「積熱三消之治，若腎之相火下流，而成下消」[17]。以後李用粹：證治彙補[25]載治「下消久者」。清・顧松園：顧氏醫鏡[26]又明確指出「此方壯水滋陰降火，為下消正治之方」，故可知知柏八味丸被使用於糖尿病屬於“陰虛火旺，下焦濕熱，下消症，兩尺脈旺”者。此為壯水以制陽光，滋陰解熱之劑。

本實驗選取知柏八味丸作為研究，原因有二：由於近幾年來的研究偏向六味地黃丸[27]及桂附八味丸[28]，但對組成近似方劑“知柏八味丸”則尚未有文獻報告，此其一。況且台灣地處亞熱帶，氣候炎熱，糖尿病患者大都屬於“陰虛火旺、下焦濕熱”之證，誠如張璐玉：張氏醫通[29]所謂「瘐嶺而南，消癉之脈亦絕無沈石之候，多見浮大數盛，外示有餘，中實不足，以其陽氣泄而不藏，腎氣溢而不滿，故其治僅可用辛涼以清熱，甘寒以滋其陰」，治療以滋陰清熱為主，此其二。

本方劑經由中國醫藥學院中國藥學研究所對ICR系雄性小白鼠作急性試驗，得知對20～25g ICR系雄性小白鼠腹腔給藥時，其LD50為4.49g/kg（4.17～4.83g/kg）。口服給藥時之LD50為大於10g/kg[19]。而本實驗以每次2g，一天三次口服給藥，在此劑量下安全而無中毒顧慮。

由於本研究對象皆為門診患者，先前予以飯前抽血檢驗血糖難獲病人合作，故改於飯後兩小時抽驗，以利實驗之進行。況且早飯後兩小時血漿糖值與糖化血色素有高度的相關性（

相關係數爲0.62，P＜0.01)[30]，故本研究採用飯後兩小時血漿糖作爲評估。

本研究係採控制、隨機、交叉、雙盲之方式進行。在第一階段將患者分爲兩組，分別於第一週或第二週服用安慰劑，其目的在於了解有無安慰劑效應（placebo effect)，本研究證實兩組均無安慰劑效應發生。

參與此研究的42例患者，以中醫辨證論治法之六大辨證標準，給予臨床分型。其中以陰虛、火旺及合併陰虛火旺者最多，佔了22例；其次以氣虛、陽虛及合併氣虛陽者居次，佔了14例，其他型則少見。此現象由於台灣地處亞熱帶，糖尿病發病初期大都以陰虛火旺呈現，且本研究對象亦以選取輕、中度糖尿病患者爲主，所以陰虛火旺型者偏多。至於糖尿病末期所呈現的陰陽兩虛在本病例中才兩位，其道理亦於此。

中醫治病講求的是辨證論治，不同的〃證〃有不同的處方，知柏八味丸只是治療糖尿病屬陰虛火旺型者而已。但以西醫觀點，治病是對〃症〃而非對〃證〃，故其治糖尿病只有胰島素及口服降血糖劑兩種，此爲兩大醫療體系不同之處。由於陰虛火旺使用知柏八味丸只見諸於典藉，尙未有臨床研究可資證明。因此本研究第一階段對所有分型之患者均給予知柏八味丸。藉以評估其對陰虛火旺的療效情況，由實驗得知若整體不分型，則其血糖下降不明顯（P＞0.05）。但觀察個別患者血糖下降情形，20例療效明顯者中，以陰虛、火旺及陰虛合併火旺者占多數，且其對降血糖的作用很快，至於其他型則效果較差。因此可知此方對糖尿病患者的療效有其特定對象，尤其對〃陰虛火旺〃型者，此點符合了中醫典籍上對此方的記載，也證明了中醫辨證論治對指導中醫治療的重要性。

第二階段的研究顯示了知柏八味丸對糖尿病具有長期的治療效果。其血糖快速下降且維持在140～150mg/dl之間。更可由治療前之HbAlc與治療後之HbAlc值明顯下降(P＜0.001）看出其血糖控制相當良好。由於糖化血色素(glycosylated hemoglobin；HbAlc)是在紅血球生存期120天中，持續緩慢由血糖經非酶不可逆化學反應(nonenzymatic irreversible chemical reaction)與血色素(Hemoglobin)共價結合而形成的，能代表2～3個月的平均血糖值，故能顯示糖尿病患者血糖的眞正控制狀況[31][32][33]。其形成是由葡萄糖和血色素A(HbA)的兩條β鏈N端的兩個纈胺酸(Valine)以Shiff base 方式結合，經Amadori rearrangement而形成穩定之酮胺(Ketoamine)[33][34]。

在美國其HbAlc之正常值定爲5.02±0.41%，然HbAlc有地域性差異，國人之正常值爲7.01±0.09%。而一般控制良好糖尿病人爲8.13±0.14%，控制中等糖尿病人爲9.05±0.30%，控制不良病人爲12.30±0.18%及糖尿病酮酸毒症爲15.49±0.77%。依據此標準，本實驗有四例控制較差，此四例以氣虛陽虛型占了2例(2/2)，其HbAlc分別爲11.5%及10.8%；氣虛型有1例(1/2)，其HbAlc爲10.1%；而陰虛火旺型有1例(1/14)，其AbAlc爲10.1%，可能是由病程較久之故（四年），由此可再次顯示出知柏八味丸對氣虛陽虛型之血糖控制效果不好。

副作用方面，會造成腹痛，甚至泄瀉，我們可由其組成藥物了解一二。知母在本草備要

載[35]：「苦寒傷胃而滑腸、多服令人瀉」，名醫別錄[36]：「多服令人瀉」，以及本草通玄載[37]：「多服令人泄瀉，亦令人減食」。黃柏在本草備要載[38]：「久服傷胃」。熟地：味甘而膩，久服有碍消化，可致腹脹、腹瀉等不良反應[39]，本草備要[40]云：「生地黃，多服損胃，……，或用酒製則不傷胃」。「熟地黃，以及酒拌砂仁末浸蒸，蒸九次用。地地黃性寒得酒與火與日則溫」。[41]是故地黃生用時傷胃，造成腹痛，經由酒拌浸蒸炮製則可不傷胃，本實驗以95％酒精萃取可減少腹痛等副作用，其道理於此。故只有九例有腹痛現象。至於是何種藥理成份所引起，還有待進一步研究。

本20例中三酸甘油脂(Triglyceride)只有一例偏高，其餘皆在正常範圍，而膽固醇有六例偏高，此現象可知血糖的變化程度與空腹膽固醇及三酸甘油脂的關係並不太大，此與D-unn等的研究報告一致[42]。

本研究得知知柏八味丸對膽固醇有中度下降作用，此除了由於血糖下降，增加葡萄糖利用及對脂質的代謝改變外，主要還是在於（壹）澤瀉有強力降血脂作用，其脂溶性部分對實驗性高膽固醇血症兎有明顯的降膽固醇作用和抗動脈粥樣硬化作用[43][44]，此可能由於抑制小腸酯化膽固醇的能力及抑制其吸收有關[43]。同時顯著增加高密度脂蛋白的含量[43][44]。以及（貳）牡丹皮之降血脂作用，其可顯著降低糖尿病鼠的膽固醇量及輕度增加高密度脂蛋白，但對三酸甘油脂無作用[44]。

綜上論述，可知知柏八味丸在臨床應用上，對於第Ⅱ型糖尿病屬“陰虛火旺”型者有特殊的療效，而且中醫辨證論治法對指導中醫用藥的重要性，由此再度獲得證明。

謝辭

中國醫藥學院北港附設醫院糖尿病中心特別門診進行中，中藥研究所研究助理陳麗櫻小姐爲知柏八味丸的研製，備勞心力，由衷感激，本院助教洪启民醫檢師在檢驗方面的鼎力協助，使本研究更爲順利，以及中藥所邱技正年永提供寶貴意見及協助，併致謝意。

本院北港附設醫院中醫部陳榮洲老師提供寶貴意見，以及內科全體同仁與中藥局同仁，在研究期間給與的協助及照顧，在此併致無限感激與謝忱。

本研究承蒙國科會補助經費，特此致謝，(NSC76-0412-B039-03)。

參考文獻

(1) Thorn, G.W. et al.: Harrison's principles of internal medicine, Diabetes mellitus 8th edition. Mc Grow-Hill Book Company P. 563 1977.

(2) Entmacher, P.S.; Root, H.F.; Marks, H.H.: Longevity of diabetic patients in recent years. Diabetes 13: 373–377 1964.

(3) Marble, A.: insulin-clinical aspects: The first fifty years. Diabete s. 21 (Suppl. 2): 632–636, 1972.

(4) John, E. : pancreatic whole organ transplantation, Surg. clin. North Amer. 58: 383 1978.

(5) David, E.R. : pancreatic islet cell transplantation, Surg. clin. North Amer. 58: 385, 1978.

(6) David, E.R. : pancreas and islet transplant registry data. World J. Surg. 8: 270, 1984.

(7) Martini, L.; De Groot, L.J.; Steinberger, E.; Winegrad, A.I.; Potts, J.T.;Cahill, Jr. G.F.; Nelson, Jr. D.H.; Odell, W.D.: Endocrinology, Vol. 2 P. 1061, 1979.

(8) philip Raskin, M.D. : The medical clinics of north America 66: 1282 November 1982 W.B. Saunders company.

(9) Levin, M.E. : medical evaluation and treatment. In: Levin, M.E., oneal L.W. (eds), The Diabetic Food. C V Mosby company, S.T. Louis Toronto London, 3rd edition P. 1, 1983.

(10) Naji, A.; Silvers, W.K.; Bartlett, S.T.; Francfort, J. and Barker, C.F.: Immunologic factors in pathogenesis and treatment of human and Animal diabetes. World J. Surg. 8: 214, 1984.

(11) 許永堅、陳岱全：藥理學　P237～239　合記圖書出版社　民國七十四年第四版。

(12) 蔡詩顯等：糖尿病的分類、診斷、流行與治療　台灣醫界　28：2P.36 1985.

(13) 唐・王冰：黃帝內經素問　卷二　P.47。

(14) 楊向輝：金匱要略纂述，溫病條辨摭述合刊P.96　苑廣醫盧　民國六十六年。

(15) 明・張介賓：景岳全書　卷五十一　P.998。

(16) 同(15)卷十八，P.332。

(17) 明・秦景明：症因脈治　卷三　P.58　旋風出版社　民國六十七年。

(18) 清・張璐玉：張氏醫通　卷九　P.366　金藏書局　民國六十五年。

(19) 謝明村、林乃女：知柏八味丸對於Streptozotocin誘發高血糖大白鼠之影響　中國醫藥學院中國藥學研究所　民國七十六年六月。

(20) Marcus A. Krupp, Milton J. Chatton, Lawrence M. Tierney, Jr.: Current medical Diagnosis & treatment P. 765　美亞書版公司1986.

(21) 施純仁：中老年人病防治工作簡報，衛生月刊　第一卷　第五期　P.1 民國七十六年

三月十五日。
(22) 唐・王燾：外台秘要　卷十一　P.310　國立中國醫藥研究所　民國六十五年。
(23) 候明邦：漢醫糖尿病學P.45　大衆中西合一醫院發行1975.
(24) 明・戴之禮：證治要訣（醫統正脈全書）P.10559　新文豐出版公司　民國六十四年
(25) 淸・李用粹：證治彙補　P.318　旋風出版社　民國六十五年。
(26) 淸・顧松園：顧氏醫鏡　卷十一　P.39(405)　啓業書局　民國七十一年。
(27) Huang, R.L.: Studies on the antihyperglycemic action of chinese drugs and herbs (VIII) The Annual Reports of the National Research institude of chinese medicine P. 17, 1985.
(28) Yamahara, J.: Mibu, H.; Sawada, T.; Fujiumura, H.; Takino, S.; Yoshikawa, M. and Kitagawa, I.: Biologically active principles of crude drugs. Antidiabetic principles of corni Fructus in experimental diabetes induced by streptozotocin. Yakugaku Zasshi 101(1): 86, 1981.
(29) 金・劉河間：三消論（醫統正脈全書）P6563～6565新文豐出版公司　民國六十四年。
(30) Tong-Yuan TAI, Keh-Sung TSAI, Boniface Juisiang Lin and Shih-Hsien TSAI glycosylated hemoglobin (HbA1) in normal subjects and Diabetic patients J. Formosan med. Assoc, 80; 394–405, 1981.
(31) Bunn HF: Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients Diabetes 30; 613–617, 1981.
(32) Peacock I: glycosylated hemoglobin: Measurement and clinical use J clin. pathol. 37; 841–852, 1984.
(33) Stevens VJ, Vlassara H, Abati A, Cerami A: Nonenzymatic glycosylation of hemoglobin. J Biol chem 252; 2998–3002, 1977.
(34) Koenig RJ, Blobstein SH, Cerami A: Structure of carbohydrate of hemoglobin Aic. J Bio chem 252; 2922–2997, 1977.
(35) 淸・汪昂：本草備要P.91昭人出版社　民國六十六年。
(36) 那琦、謝文全：重輯名醫別錄（魏晉）P.72　中國醫藥學院中國藥學研究所1977.
(37) 新編中藥大辭典　引本草通玄　P(8)～98(1078)新文豐出版公司民國七十一年。
(38) 同(35) P.141.
(39) 林景彬：常用中藥藥理與應用　P.463　中國醫藥學院出版組　民國七十四年。
(40) 同(35) P.72.
(41) 同(35) P.73.
(42) Dunn PJ, Cole RA, Soeldner JS, Gleason RE, Kwa E, Firoozabadi H, Yonger D, Graham CA. Temporal relationship of glycosylated hemoglobin concentrations ations to glucose control in diabetes. Diabetolog ia 1979; 17: 213–20.
(43) 中藥藥理及運用　P.877～878　啓業書局　民國七十五年。

(44) 黃瑞齡：中藥及民間藥降血糖作用之研究（八）六味地黃湯降血糖藥理機制之探討 國立中國醫藥研究所研究報告 P.17 民國七十四年。

CLINICAL STUDIES ON THE "PA-WEI-WAN" IN THE TREATMENT OF TYPE II DIABETES MELLITUS

Ming-Tsuen Hsieh Ho-Chan Chen Wuh-Lirn Wur Wei-San Huang*

Institute of Chinese Medical Sciences
**Institute of Chinese Pharmaceutical Sciences*
China Medical College

Diabetes mellitus is a common endocrine disorder. The mortality is ever increasing even under the widespread use of insulin and oral hypoglycemic agents. Pa-Wei-Wan (P-W) (知柏八味丸) is an ancient Chinese remedy for patients with polyuria, polydipsia, polyphagia and Yin-deficiency Fire-excess, lower Burner Damp Heat (陰虛火旺、下焦濕熱).

This study is intended to evaluate the therapeutic effects of P-W in patients with Type II diabetes mellitus.

Forty-two patients, with NIDDM, entered the protocol by the presenting sampling technique.

The study consists of two stages. In the first stage, patients were ramdomly allocated into two treatment groups by the random number table. The basic design of the protocol in the stage is controlled, double-blind, randomized. In the control group, placebo made of Vit B—complex and ulcrin was used.

In the second stage, the patients with a decrease of plasma glucose by 15% in the first stage were observed for evaluating 2-month effects of P-W. In this stage plasma glucose and blood HbAic were used as the indices of therapeutic effects and sign/symptom, Serum electrolytes (Na^+, K^+, Ca^{++}), liver function tests (SGOT, SGPT, Alk-p), renal function tests (BUN, Serum creatinine) and serum cholesterol/triglyceride were used as the indices of the side effects.

In this study, the Traditional Chinese Dialectical Diagnosis (辨證論治) was also used to evaluate its validity.

The following results were obtained:

1. As a whole, plasma glucose was only margindly lowered by one week of P-W.
2. If patients with Yin-deficiency Fire-excess (陰虛火旺) were selected, the plasma glucose was statistically significant ($p < 0.001$) lowered by one week of P-W.
3. There was no significant difference between type IIa and type IIb patients.
4. For those patients with 15% decrease of plasma glucose in the first stage, the thera-

peutic effects in two months were statistically significant (plasma glucose $p < 0.001$. HbAic $p < 0.001$).

5. If P-W was taken before meals, some patients complained epigastralgia and diarrhea. However, these side effects disappeared if P-W was taken $\bar{p}$ meals.
6. S/S (esp. S/S of Yin-deficiency Fire-excess) were apparently improved. Serum cholesterol was moderately lowered $\bar{p}$ 2 months of P-W ($p < 0.01$). BP, LET, RFT, TG, electrolytes were not significantly changed.

We conclude that P-W is effective for NIDDM patients with Yin-deficiency Fire-excess (陰虛火旺) and The Traditional Chinese Dialectical Diagnosis (辨證論治) is important in using Chinese herbes.